

BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 58-041887

(43)Date of publication of application : 11.03.1983

(51)Int.Cl.

C07D501/46
A61K 31/545

(21)Application number : 57-136579

(71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing : 04.08.1982

(72)Inventor : TERACHI TSUTOMU
SAKANE KAZUO
GOTO JIRO

(30)Priority

Priority number : 81 294291

Priority date : 19.08.1981

Priority country : US

81 330465

14.12.1981

US

(54) NOVEL CEPHEM COMPOUND, ITS PREPARATION AND PREVENTIVE OR REMEDY
FOR MICROBISM

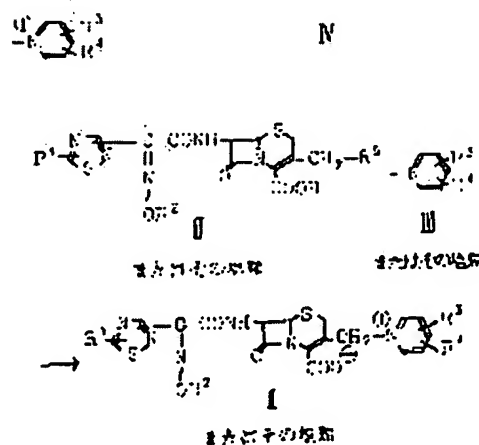
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound of formulal(R1 is amino, protected amino; R2 is lower alkyl, carboxy(lower)alkyl, lower alkenyl; R3 is amino, lower alkanoylamino, lower alkyl; R4 is H, lower alkyl]and its salt.

EXAMPLE: 7-[2-Methoxyimino-2-(5-amino-1, 2, 4-thiadiazol-3-yl)acetamide]-3-(3- formamide-1-pyridinimethyl)-3-cephem-4-carboxylate.

USE: Preventive or remedy for microbisms: it inhibits proliferation of microorganisms including gram-positive and -negative bacteria.

PREPARATION: The reaction of a compound of formula II (R5 is group of formula IV) or its salt with another compound of formula III or its salt gives the objective compound of formulal.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—41887

⑪ Int. Cl.³

C 07 D 501/46

A 61 K 31/545

識別記号

A D Z

庁内整理番号

7169—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)3月11日

発明の数 3

審査請求 未請求

(全 14 頁)

⑭ 新規セフェム化合物およびその製造法、並びに細菌感染症予防・治療剤

大阪府豊能郡豊能町光風台 6—20—6

⑮ 特 願 昭57—136579

⑯ 出 願 昭57(1982)8月4日

優先権主張 ⑰ 1981年8月19日 ⑱ 米国(US)

⑲ 294291

⑳ 1981年12月14日 ㉑ 米国(US)

㉒ 330465

㉓ 発 明 者 寺地務

㉔ 発 明 者 坂根和夫

尼崎市東園田町 6—60—5

㉕ 発 明 者 後藤二郎

吹田市樫切山 21 A—401

㉖ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社

大阪市東区道修町 4 丁目 3 番地

㉗ 代 理 人 弁理士 青木高

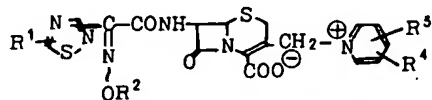
明 細 書

1. 発明の名称

新規セフェム化合物およびその製造法、並びに細菌感染症予防・治療剤

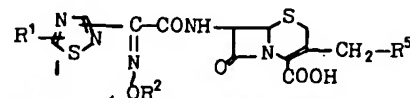
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



〔式中、 R^1 はアミノまたは保護されたアミノ、 R^2 は低級アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロ(低級)アルケニル、 R^3 はアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、カルボキシ、クロル、低級アルカノイル、ヒドロキシイミノ(低級)アルキル、オキサロアミノまたは低級アルカノイルアミノ(低級)アルキル、 R^4 は水素または低級アルキルをそれぞれ意味する)で示される新規セフェム化合物およびその塩類。

(2) (a)一般式



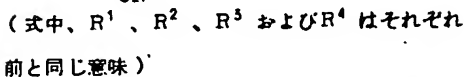
〔式中、 R^1 はアミノまたは保護されたアミノ、 R^2 は低級アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロ(低級)アルケニル、 R^3 は式 $\text{—N}^{\oplus}(\text{R}^3)_2$ (式中、 R^3 はアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、カルボキシ、クロル、低級アルカノイル、ヒドロキシイミノ(低級)アルキル、オキサロアミノまたは低級アルカノイルアミノ(低級)アルキル、 R^4 は水素または低級アルキルをそれぞれ意味する)で示される基により置換せらるる基をそれぞれ意味する)〕

で示される化合物またはその塩類に、一般式



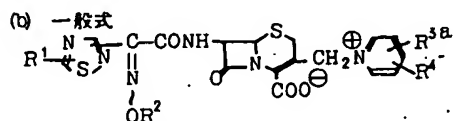
〔式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味)〕

で示される化合物またはその塩類を作用させて一般式



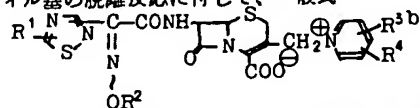
前と同じ意味)

で示される新規セフェム化合物またはその塩類を得るか、または



(式中、 R^1 、 R^2 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味、 R^{3a} は低級アルカノイルアミノをそれぞれ意味する)

で示される化合物またはその塩類を低級アルカノ
イル基の脱離反応に付して、一般式



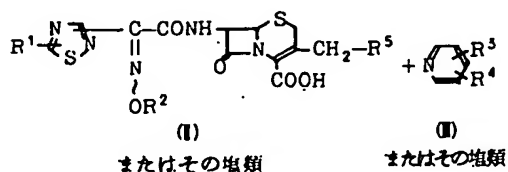
(式中、 R^1 、 R^2 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味、 R^3 はアミノをそれぞれ意味する)

で示される化合物またはその塩類を得ることを特徴とする新規セフエム化合物またはその塩類の製

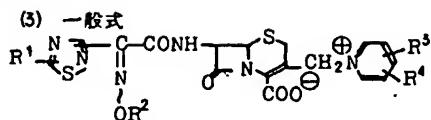
(式中、 R^1 はアミノまたは保護されたアミノ、 R^2 は低級アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロ(低級)アルケニル、 R^3 はアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、カルボキシ、クロル、低級アルカノイル、ヒドロキシイミノ(低級)アルキル、オキサロアミノまたは低級アルカノイルアミノ(低級)アルキル、 R^4 は水素または低級アルキルをそれぞれ意味する)で示される新規セフェム化合物、その塩類、それらの製造法、並びにそれらを有効成分とする細菌感染症予防・治療剤に関するものである。

本発明によれば、新規セフエム化合物(I)は以下に説明する方法により製造することができる。

方法 1



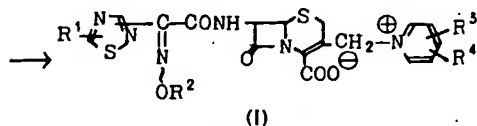
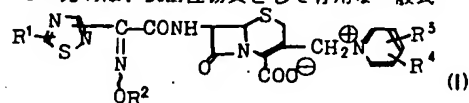
造法。



〔式中、 R^1 はアミノまたは保護されたアミノ、 R^2 は低級アルキル、カルボキシ（低級）アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロ（低級）アルケニル、 R^3 はアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキル、カルボキシ、クロール、低級アルカノイル、ヒドロキシイミノ（低級）アルキル、オキサロアミノまたは低級アルカノイルアミノ（低級）アルキル、 R^4 は水素または低級アルキルをそれぞれ意味する〕で示される新規セフェム化合物およびその塩類を有効成分とする細菌感染症予防・治療剤。

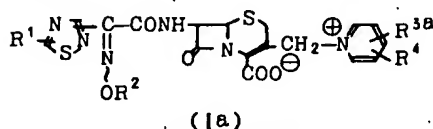
3. 発明の詳細な説明

この発明は、抗菌性物質として有用な一般式



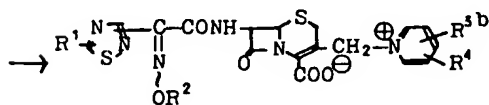
またはその塩類

方法 2




またはその塩類

低級アルカノイル基の脱離



(1b) .
またはその塩類

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味、 R^5 は式 $\text{—}\overset{\oplus}{\text{N}}\text{—}$  (式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ前と同じ意味) で示される基により置換せらるる基、 R^{3a} は低級アルカノイルアミノ、 R^{3b} はアミノをそれぞれ意味する〕

キルである。

適当な「低級アルケニル」は炭素原子2～6個を有するものであり、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-ブテニル、3-ペンテニル等が含まれるが、好ましくは炭素原子2～4個を有するものである。

適当な「低級アルキニル」は炭素原子2～6個を有するものであり、エチニル、2-プロピニル、2-ブテニル、3-ペンテニル、3-ヘキシニル等がその例として挙げられるが、好ましくは炭素原子2～4個を有するものである。

適当な「シクロ(低級)アルケニル」は炭素原子3～6個を有するものであり、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が含まれるが、好ましくは炭素原子5～6個を有するものである。

好適な「低級アルカノイル」および「低級アルカノイルアミノ」および「低級アルカノイルアミノ(低級)アルキル」における「低級アルカノイル」部分としては、前記アシル基の例示として挙

る。

化合物(Ⅰ)および(Ⅱ)の好ましい塩類としては、化合物(Ⅰ)について例示したものと同一ものを使用することができる。

この反応は通常、水、リン酸緩衝液、アセトン、クロロホルム、アセトニトリル、ニトロベンゼン、塩化メチレン、塩化エチレン、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドのような溶媒中に行なわれ、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のどのような溶媒中でも行なうことができるが、強い極性溶媒中に行なうことが望ましい。これらの溶媒中、親水性溶媒は水と混合して使用してもよい。この反応は中性溶媒中に行なうことが望ましい。化合物(Ⅱ)を遊離の形で使用する場合、この反応は例えば、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩のような無機塩基、トリアルキルアミンのような有機塩基等の塩基の存在下に行なうことが望ましい。反応温度は特に

げた「低級アルカノイル」が挙げられる。

好適な R^5 としては、前記のアシルオキシ、ハロゲン(例えば、クロル、フルオロ、ブロムまたはヨード)、アジド等の酸残基が挙げられる。

目的化合物(Ⅰ)の好ましい具体例は、 R^1 がアミノ、 R^2 が低級アルキル、カルボキシ(低級)アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロ(低級)アルケニル、 R^3 がアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、カルボキシ、クロル、低級アルカノイル、ヒドロキシイミノ(低級)アルキル、カルボキシカルバモイルまたは低級アルカノイルアミノ(低級)アルキル、 R^4 が水素または低級アルキルである化合物である。

この発明の目的化合物の製造法を以下詳細に説明する。

方法1

目的化合物(Ⅰ)またはその塩類は、化合物(Ⅱ)またはその塩類に化合物(Ⅲ)またはその塩類を作用させることにより製造することができる。

限定されず、反応は通常、常温、加温下ないしは加熱下に行なわれる。この反応は好ましくは例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化物、チオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸カリウム等のチオシアン酸アルカリ金属塩等の存在下に行なわれる。

方法2

目的化合物(Ⅰb)またはその塩類は、化合物(Ⅰa)またはその塩類を低級アルカノイル基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(Ⅰa)および(Ⅰb)の好ましい塩類としては、化合物(Ⅰ)について例示したものと同一ものを使用することができる。

この脱離反応は加水分解；化合物(Ⅰa)をイミノハロゲン化剤と反応させ、次いでイミノエーテル化剤と反応させ、必要に応じて生成物を加水分解処理に付す方法等のような慣用の方法により行なわれる。加水分解には酸、塩基等を用いる方法を使用することができる。

これらの方法中、酸を用いる加水分解は、好適

な方法の1つであり、適当な酸としては有機酸または無機酸、例えばギ酸、トリフルオロ酢酸、ペンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸等が挙げられるが、好ましい酸は例えばギ酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等である。酸による脱離反応を行なう場合には、反応を溶媒の存在下に行なっても、溶媒を用いずに行なってもよい。好適な溶媒は慣用の有機溶媒、水またはそれらの混合物である。トリフルオロ酢酸を用いる場合には、脱離反応をアニソールの存在下に行なうことが望ましい。

塩基による加水分解に用いる好適な塩基としては例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のアルカリ金属

口もしくは外用投与に適した有機もしくは無機、固体または液体の賦形剤を混和した製剤の形で使用される。このような製剤としては、カプセル、錠剤、顆粒剤、軟膏、坐剤等の固体状製剤、または溶液剤、懸濁剤もしくは乳剤等の液剤がある。さらに所望により前記製剤中に補助剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、緩衝剤、その他の慣用添加剤等を含有させることもできる。

有効化合物の投与量は患者の年齢および症状に応じて変動するが、この発明の化合物の平均的な1回の投与量としては、約50mg、100mg、250mgおよび500mgの量が多く、病原菌により誘起される感染症の治療に有効である。一般に日用量としては1mgないし約1000mg或はそれ以上の量が投与される。

次に目的化合物(I)の有用性を示すためにこの発明に係る代表的化合物の抗菌活性に関する試験データを示す。

試験方法

試験管内抗菌活性を下記の寒天平板希釈法によ

酢酸塩等のような無機塩基、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン等のトリアルキルアミン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等のような有機塩基が挙げられる。塩基を用いる加水分解はしばしば水、慣用の有機溶媒もしくはこれらの混合物中で行なわれる。

反応温度は特に限定されないが、通常冷却下、室温ないしは若干加熱する程度の温和な条件下に行なうことが望ましい。

このように前記方法1および2に従って得られた化合物は、慣用の方法によって医薬として許容される塩類にすることができる。

この発明の目的化合物(I)は高い抗菌活性を示し、グラム陽性およびグラム陰性病原菌を含む多数の微生物の増殖を抑制する。

目的化合物(I)を医薬として用いる場合は、医薬上許容される塩の形で用いてもよい。

この発明のセフェム化合物(I)またはその塩類は、治療を目的として投与されるに際し、この化合物に医薬として許容しうる媒体、例えば経口、非経

って求めた。

トリブチケース・ソーイ・プロス(菌数 10^8 個/ml)中で一夜培養した各試験菌株の白金耳をハート・インフュージョン・アガー(HI-寒天)に接種した。この培地には抗菌剤が各濃度で含まれており、37℃で20時間培養した後最低発育阻止濃度(MIC)を測定した。(単位: $\mu\text{g/ml}$)

試験化合物

(1) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3,5-ジメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。

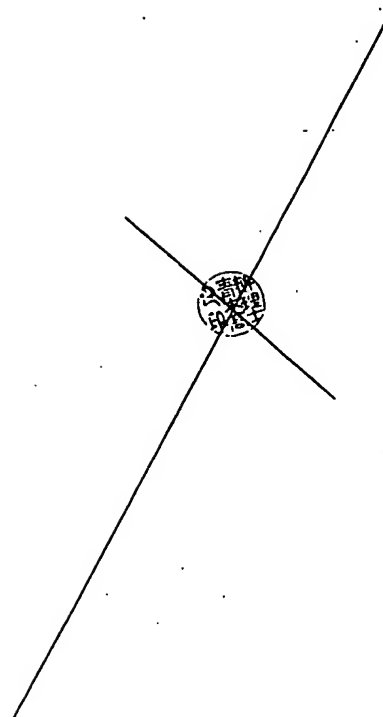
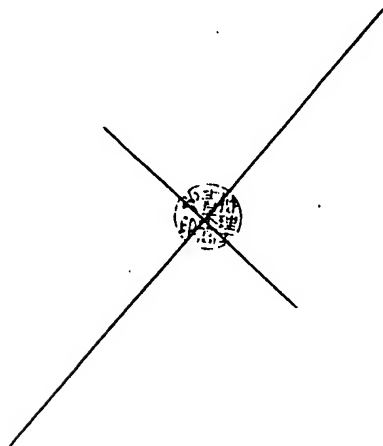
(2) 7-[2-アリルオキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3,4-ジメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。

試験結果

M.I.C($\mu\text{g/ml}$)

試 験 菌	試 験 化 合 物	
	(1)	(2)
エシェリチア・コリ 31 (<i>Escherichia coli</i>)	0.10	0.05
クレブシラ・ニューモニア 12 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	0.10	0.20

以下、この発明を製造例および実施例により説明する。



製造例

7-〔2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド〕セファロsporin酸(シン異性体)に酢酸ナトリウムを常法により反応させて、7-〔2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド〕セファロsporin酸のナトリウム塩(シン異性体)を得る。

mp 185~190°C(分解)

IR(ヌジール): 3150, 1765, 1745, 1670,

1550, 1400, 1355, 1290, 1250, 1055 cm^{-1}

実施例1

3-ホルムアミドピリジン(5.1g)、ヨウ化ナトリウム(3.6g)、磷酸(1.24g)、水(6ml)およびアセトニトリル(18ml)の混合物を攪拌しながら65~70°Cに加熱し、これに7-〔2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド〕セファロsporin酸のナトリウム塩(シン異

性体)(10g)を加える。混合物を70~72°Cで1.5時間攪拌し、水(50ml)で希釈する。水溶液を冷却し、6N塩酸でpHを3とし、水を加えて200mlに希釈する。水溶液をクロロホルムおよびエタノール(2:1)の混合溶媒(150ml)で5回洗浄し、減圧下に300mlに濃縮する。不溶物を除去し、母液を非イオン性吸着樹脂「ダイアイオンHP20」(登録商標:三愛化成工業(株)製)(300ml)でカラムクロマトグラフィーに付す。カラムを水で洗浄後、10%水性メタノールで溶出する。目的化合物を含む溶出液を合し、減圧下にメタノールを留去し、凍結乾燥して、7-〔2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド〕-3-(3-ホルムアミド-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)(5.20g)を得る。

mp. 158~163°C(分解)。

IR(ヌジール): 3400~3100, 1770, 1670, 1600,

1530 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 3.20および3.73(2H, ABq, $J=18$ Hz), 4.03(3H, s), 5.28(1H, d, $J=5$ Hz), 5.50および5.67(2H, ABq, $J=14$ Hz), 5.88(1H, d, $J=5$ Hz), 7.9~8.2(1H, m), 8.3~8.6(1H, m), 8.45(1H, s), 8.6~8.8(1H, m), 9.5(1H, m)

実施例2

7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-ホルムアミド-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)(4.48g)のメタノール(45ml)懸濁液に濃塩酸(1.7ml)を加え、混合物を75分間攪拌する。溶媒を留去し、残渣をアセトン中で得られた粉末を水(100ml)に懸濁し、炭酸水素ナトリウムの水溶液でpHを4~5にし、非イオン性吸着樹脂「ダイアイオンHP20」(登録商標:三愛化成工業(株)製)(135ml)でカラムクロマトグラフィーに付す。カラムを水で洗浄した後、15%水性イソプロピルアルコール

(1.48g)、水(7.3ml)およびアセトニトリル(22.4ml)の混合物を1時間72~76°Cで攪拌する。反応混合物に水を加えて300mlに希釈し、6N塩酸でpHを3とし酢酸エチルで洗浄する。水溶液を分離し、非イオン性吸着樹脂「ダイアイオンHP-20」(360ml)でカラムクロマトグラフィーに付す。カラムを水で洗浄の後、25%水性メタノールで溶出し、目的化合物を含む溶出液を合し、減圧下で20mlにまで濃縮する。水溶液にN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)を加えて混合し、それを攪拌下、アセトン(470ml)に加える。生ずる沈殿を濾過し、アセトンで洗浄し、乾燥する。沈殿を水(80ml)に溶解し、酸性アルミナ(22.5g)を通し、凍結乾燥して、7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-メチル-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)(4.81g)を得る。
mp 150~154°C(分解)。

ルで溶出し、目的物を含む溶出液を合し、減圧下にイソプロピルアルコールを留去し、凍結乾燥して7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-アミノ-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)(3.10g)を得る。mp 177~182°C(分解)。

IR(ヌジール): 3350, 3200, 1770, 1640~1590, 1510 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 3.15および3.65(2H, ABq, $J=18$ Hz), 4.04(3H, s), 5.2~5.4(2H, m), 5.23(1H, d, $J=5$ Hz), 5.85(1H, d, $J=5$ Hz), 7.6~7.7(2H, m), 8.0~8.1(1H, m), 8.2(1H, m)

実施例3

7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-セファロスポラン酸ナトリウム塩(シン異性体)(12.0g)、3-メチルビリジン(4.68g)、ヨウ化ナトリウム(44.4g)、磷酸

IR(ヌジール): 3650~3100, 1770, 1670, 1640~1610, 1520 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 2.52(3H, s), 3.15および3.65(2H, ABq, $J=18$ Hz), 4.02(3H, s), 5.27(1H, d, $J=5$ Hz), 5.25および5.55(2H, ABq, $J=14$ Hz), 5.87(1H, d, $J=5$ Hz), 7.73~8.10(1H, m), 8.23~8.50(1H, m), 8.63~8.83(1H, m)

実施例4

上記の実施例と同様にして次の化合物を得る。

(1) 7-[2-メトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(4-メチル-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp, 155~160°C(分解)。

IR(ヌジール): 3650~3100, 1770, 1660, 1640, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 2.63(3H, s), 3.15および3.67(2H, ABq, $J=18$ Hz), 4.03(3H, s), 5.27(1H, d, $J=5$ Hz), 5.22および5.55(2H,

ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.85(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.83(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.73(2H, d, $J=7\text{Hz}$)
(2) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミ
ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト
アミド)-3-(3-エチル-1-ビリジニオメ
チル)-3-セフェム-4-カルボキシレート
(シン異性体), mp 160~165°C(分解).
IR(ヌジール): 3300, 3150, 1770, 1670, 1610,
1530, 1285, 1140, 1040 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 1.30(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.92
(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.22および3.68(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.05(3H, s), 5.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.28および5.58(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$),
5.88(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.82~8.13(1H, m),
8.30~8.57(1H, m), 8.63~8.90(2H, m)

(3) 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミ
ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト
アミド)-3-(3-エチル-1-ビリジニオメ
チル)-3-セフェム-4-カルボキシレート
(シン異性体), mp 150~155°C(分解).

q, $J=7\text{Hz}$), 5.30(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.57
(2H, m), 5.90(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.63~
8.30(2H, m), 8.33~8.70(1H, m), 8.85
(1H, d, $J=6\text{Hz}$)

(5) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミ
ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト
アミド)-3-(2-(2-ヒドロキシエチル)
-1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-
カルボキシレート(シン異性体), mp 160~
165°C(分解).

IR(ヌジール): 3650~3100, 1770, 1660,
1620, 1520, 1280, 1170, 1140, 1040 cm^{-1}
NMR(D_2O , δ): 3.15および3.58(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.43(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.07(3H, s),
4.07(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 5.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5.57(2H, m), 5.90(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.70~
8.13(2H, m), 8.23~8.63(1H, m), 8.80
(1H, d, $J=6\text{Hz}$)

(6) 7-(2-メトキシイミノ-2-(5-アミ
ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト

IR(ヌジール): 3250, 3150, 1770, 1670,

1610, 1530, 1510, 1290, 1150, 1040 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 1.30(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.93(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.17および3.68(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.37(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.30(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.28および5.58(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.88(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.80~8.15
(1H, m), 8.30~8.60(1H, m), 8.65~8.92
(2H, m)

(4) 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミ
ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト
アミド)-3-(2-(2-ヒドロキシエチル)
-1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-
カルボキシレート(シン異性体).
mp 150~155°C(分解).

IR(ヌジール): 3650~3100, 1770, 1660, 1620,
1530, 1280, 1180, 1140, 1040 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 1.32(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.15お
よび3.62(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.43(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 4.07(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.40(2H,

アミド)-3-(2-メチル-1-ビリジニオメ
チル)-3-セフェム-4-カルボキシレート
(シン異性体), mp 150~154°C(分解).
IR(ヌジール): 3650~3100, 1770, 1670,

1630, 1610, 1530, 1290, 1150, 1040 cm^{-1}
NMR(D_2O , δ): 2.83(3H, s), 3.15および3.57
(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.05(3H, s), 5.27
(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.28および5.57(2H,
ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.87(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.68~8.00(2H, m), 8.17~8.57(1H, m),
8.72(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

(7) 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミ
ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト
アミド)-3-(3-(3-ヒドロキシアロピル)
-1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-
カルボキシレート(シン異性体), mp 160~
165°C(分解).

IR(ヌジール): 3250, 3150, 1770, 1670,

1530, 1280, 1140, 1060, 1040 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 1.30(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.73~

特開昭58-41887(9)

- 2.27(2H, m), 2.70~3.13(2H, m), 3.15 および 3.65(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.63(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.33(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.30(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.28 および 5.58(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.88(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.77~8.10(1H, m), 8.40(1H, ブロード d, $J=8\text{Hz}$), 8.75(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.80(1H, s).
- (8) 7-[2-エトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジャゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(4-(1-ヒドロキシエチル)-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 160~165°C(分解)。
IR(ヌジール): 3250, 3150, 1770, 1660, 1640, 1610, 1520, 1280, 1150, 1100, 1040 cm^{-1}
NMR(D_2O , δ): 1.33(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.60(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.20 および 3.73(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.40(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.03~5.50(1H, m), 5.33(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.30
- アミド)-3-(3-クロロ-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 145~150°C(分解)。
IR(ヌジール): 3270, 3170, 1770, 1660, 1610, 1525, 1490 cm^{-1}
NMR(D_2O , δ): 3.25 および 3.68(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.07(3H, s), 5.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.37 および 5.62(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.88(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.90~8.23(1H, m), 8.50~8.77(1H, m), 8.85~9.08(1H, m), 9.18(1H, ブロード s)
- (10) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジャゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3,5-ジメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 146~150°C(分解)。
IR(ヌジール): 3400, 3300, 3200, 1770, 1665, 1610, 1530 cm^{-1}
NMR(D_2O , δ): 2.48(6H, s), 3.22 および 3.55(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.03(3H, s), 5.25
- および 5.62(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.93(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.08(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.93(2H, d, $J=7\text{Hz}$)
- (9) 7-[2-エトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジャゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 155~160°C(分解)。
IR(ヌジール): 3250, 3170, 1770, 1660, 1610, 1530 cm^{-1}
NMR(D_2O , δ): 1.28(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.07(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.23 および 3.57(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.90(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.32(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.35 および 5.53(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.87(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.83~8.17(1H, m), 8.33~8.60(1H, m), 8.70~8.97(2H, m)
- (11) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジャゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-クロロ-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 145~150°C(分解)。
IR(ヌジール): 3270, 3170, 1770, 1660, 1610, 1525, 1490 cm^{-1}
NMR(D_2O , δ): 3.25 および 3.68(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.07(3H, s), 5.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.37 および 5.62(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.88(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.90~8.23(1H, m), 8.50~8.77(1H, m), 8.85~9.08(1H, m), 9.18(1H, ブロード s)
- (12) 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジャゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 163~167°C(分解)。
IR(ヌジール): 3250, 3150, 1770, 1660, 1610, 1525 cm^{-1}
NMR(D_2O , δ): 1.7~2.23(2H, m), 2.73~3.17(2H, m), 3.23 および 3.60(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.63(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.05(3H, s), 5.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.37 および 5.53(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.87(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.80~8.17(1H, m), 8.23~8.60(1H, m), 8.67~8.93(2H, m)
- (13) 7-[2-エトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジャゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。mp 163~167°C(分解)。
IR(ヌジール): 3250, 3150, 1770, 1660, 1610, 1525 cm^{-1}
NMR(D_2O , δ): 1.7~2.23(2H, m), 2.73~3.17(2H, m), 3.23 および 3.60(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 3.63(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.05(3H, s), 5.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.37 および 5.53(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.87(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.80~8.17(1H, m), 8.23~8.60(1H, m), 8.67~8.93(2H, m)

—3—(3-オキサロアミノ-1-ビリジニオメ
チル)-3-セフェム-4-カルボキシレート
(シン異性体), mp 108.5~117.5°C.
IR(ヌジール): 3250, 1770, 1660, 1590.

1530, 1180, 1145, 1040 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 1.33(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.33お
よび 3.73(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.35(2H,
q, $J=7\text{Hz}$), 5.22(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.32
および 5.70(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.92
(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.05(1H, m), 8.45(1H,
m), 8.75(1H, m), 9.53(1H, m)

(14) 7-[2-エトキシミノ-2-(5-アミ
ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト
アミド]-3-(3-ホルムアミドメチル-1-
ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボ
キシレート(シン異性体), mp 157~161
°C(分解).

IR(ヌジール): 3250, 3200, 3050, 1775.

1660, 1610, 1530, 1350, 1285, 1140,
1060, 1035 cm^{-1}

アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ア
セトアミド]-3-(3,5-ジメチル-1-ビリ
ジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシ
レート(シン異性体), mp 198~203°C
(分解).

IR(ヌジール): 3250, 3160, 1770, 1665.

1610, 1525, 1290, 1170, 1150, 1060;
1010 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 2.48(6H, s), 3.15および 3.60
(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.7~4.9(2H, m),
5.25(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 4.9~5.7(4H, m),
5.75~6.40(1H, m), 5.87(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
8.15(1H, s), 8.57(2H, s)

(17) 7-[2-(2-プロピルオキシミノ)-
2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-
イル)アセトアミド]-3-(3,5-ジメチル
-1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-
カルボキシレート(シン異性体), mp 175~
180°C(分解).

IR(ヌジール): 3400, 3250, 3050, 2110.

NMR(D_2O , δ): 1.30(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.18お

よび 3.62(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.30(2H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 4.62(2H, s), 5.25(1H, d, $J=$
5Hz), 5.30および 5.57(2H, ABq, $J=14\text{Hz}$),
5.85(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.00(1H, dd, $J=6$
および 8Hz), 8.20(1H, s), 8.45(1H, d, $J=$
8Hz), 8.85(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.89(1H, s)

(18) 7-[2-エトキシミノ-2-(5-アミ
ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセト
アミド]-3-(4-アミノ-1-ビリジニオメ
チル)-3-セフェム-4-カルボキシレート
(シン異性体), mp 165~175°C(分解).
IR(ヌジール): 3300, 3150, 1770, 1650.

1600, 1530, 1160, 1035 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 1.32(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.15お
よび 3.65(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.35(2H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 5.00(2H, ブロード s), 5.26(1H,
d, $J=5\text{Hz}$), 5.88(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.94
(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.08(2H, d, $J=7\text{Hz}$)

(19) 7-[2-アリルオキシミノ-2-(5-

1775, 1660, 1610, 1530 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ): 2.47(6H, s), 3.43
(1H, t, $J=2\text{Hz}$), 3.12および 3.45(2H, ABq,
 $J=18\text{Hz}$), 4.73(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 5.03(1H,
d, $J=5\text{Hz}$), 5.17および 5.52(2H, ABq, $J=$
14Hz), 5.68(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.23(1H, s),
9.00(2H, s)

(20) 7-[2-アリルオキシミノ-2-(5-
アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ア
セトアミド]-3-(3-エチル-1-ビリジニ
オメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレ
ート(シン異性体), mp 195~200°C(分解).
IR(ヌジール): 3270, 3160, 1770, 1665.

1610, 1530, 1280, 1145, 1060 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 1.28(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.86(2H,
q, $J=7\text{Hz}$), 3.17および 3.58(2H, ABq, $J=$
18Hz), 4.6~4.8(2H, m), 5.25(1H, d, $J=$
5Hz), 5.1~5.8(4H, m), 5.90(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5.8~6.5(1H, m), 7.8~8.1(1H, m), 8.2~8.6
(1H, m), 8.7~8.9(1H, m), 8.80(1H, s)

(例) 7-(2-(2-プロピルオキシイミノ)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3-エチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 165~170°C(分解)。

IR(ヌジール): 3400, 3250, 3150, 2090,

1770, 1660, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$, δ): 1.33(3H, t, J=7Hz),

2.90(2H, q, J=7Hz), 3.17 および 3.55(2H,

ABq, J=18Hz), 3.50(1H, t, J=2Hz),

4.80(2H, d, J=2Hz), 5.12(1H, d, J=5Hz),

5.25 および 5.67(2H, ABq, J=14Hz), 5.75

(1H, d, J=5Hz), 7.93~8.23(1H, m), 8.37~

8.67(1H, m), 9.17~9.40(2H, m)

(例) 7-(2-(2-シクロペンタン-1-イルオキシイミノ)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3,5-ジメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。

(1H, d, J=5Hz), 8.02(1H, dd, J=6 および

8Hz), 8.47(1H, d, J=8Hz), 8.95(2H, m)

(例) 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(4-アセチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 150~155°C(分解)。

IR(ヌジール): 3300, 1780, 1700, 1660,

1610, 1530 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 1.30(3H, t, J=7Hz), 2.80(3H, s),

3.27 および 3.63(2H, ABq, J=18Hz), 4.33

(2H, q, J=7Hz), 5.28(1H, d, J=4Hz),

5.43 および 5.67(2H, ABq, J=14Hz),

5.90(1H, d, J=4Hz), 8.47(2H, d, J=7Hz),

9.20(2H, d, J=7Hz)

(例) 7-(2-エトキシイミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(4-ヒドロキシイミノメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)。

IR(ヌジール): 3300, 3170, 1770, 1670, 1610,

1525, 1290, 1170, 1060, 1030 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 1.8~2.6(4H, m), 2.42(6H, s),

3.08 および 3.50(2H, ABq, J=17Hz), 4.95

(1H, m), 5.05~5.62(2H, m), 5.15(1H, d,

J=5Hz), 5.77(1H, d, J=5Hz), 5.85~6.12

(2H, m), 8.10(1H, ブロード s), 8.50(2H,

ブロード s)

(例) 7-(2-(2-シクロペンタン-1-イル

オキシイミノ)-2-(5-アミノ-1,2,4-チ

アジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-

(3-エチル-1-ピリジニオメチル)-3-セ

フェム-4-カルボキシレート(シン異性体),

mp 151~158°C(分解)。

IR(ヌジール): 3300, 3200, 1765, 1660,

1610, 1525, 1280, 1140, 1060, 1030 cm^{-1}

NMR($\text{D}_2\text{O} + \text{アセトン}-d_6$, δ): 1.30(3H, t, J=7Hz),

1.80~2.60(4H, m), 2.92(2H, q, J=7Hz),

3.17 および 3.63(2H, ABq, J=18Hz), 4.67~

6.27(5H, m), 5.21(1H, d, J=5Hz), 5.85

IR(ヌジール): 3300, 3150, 1775, 1670,

1610, 1520 cm^{-1}

NMR($\text{D}_2\text{O} + \text{DCI}$, δ): 1.38(3H, t, J=7Hz),

3.50 および 3.83(2H, ABq, J=18Hz),

4.45(2H, q, J=7Hz), 5.40(1H, d, J=4Hz),

5.47 および 5.87(2H, ABq, J=14Hz), 5.97

(1H, d, J=4Hz), 8.25(2H, d, J=7Hz),

8.40(1H, s), 8.95(2H, d, J=7Hz)

(例) 7-(2-アリルオキシイミノ-2-(5-

アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ア

セトアミド)-3-(2,4-ジメチル-1-ピリ

ジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシ

レート(シン異性体), mp 115~117°C

(分解)。

IR(ヌジール): 3280, 3180, 1760, 1675, 1635,

1610, 1520 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 2.59(3H, s), 2.78(3H, s), 3.20

および 3.50(2H, ABq, J=18Hz), 4.81(2H,

d, J=6Hz), 5.27 および 5.55(2H, ABq,

J=14Hz), 5.28(1H, d, J=5Hz), 5.93

(1H, d, J=5Hz), 5.1-5.6(2H, m), 5.7-6.3
(1H, m), 7.5-7.9(2H, m), 8.60(1H, d, J=7Hz)

29 7-[2-アリルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-メチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 115~117°C(分解).
IR(ヌジール): 3300, 3160, 1770, 1670, 1610, 1530 cm⁻¹

NMR(D₂O, δ): 2.56(3H, s), 3.20および3.40(2H, ABq, J=18Hz), 4.80(2H, d, J=6Hz), 5.30(1H, d, J=5Hz), 5.1~5.8(4H, m), 5.92(1H, d, J=5Hz), 5.8~6.5(1H, m), 7.8~8.9(4H, m)

29 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3,4-ジメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 117~122°C(分解).

8.60(1H, d, J=7Hz), 8.68(1H, s)

29 7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(4-アセチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 155~160°C(分解).
IR(ヌジール): 3300, 3150, 3100, 1775, 1700, 1670, 1610, 1530 cm⁻¹

NMR(D₂O, δ): 2.80(3H, s), 3.28および3.67(2H, ABq, J=18Hz), 4.07(3H, s), 5.28(1H, d, J=5Hz), 5.47および5.68(2H, ABq, J=14Hz), 5.87(1H, d, J=5Hz), 8.47(2H, d, J=7Hz), 9.23(2H, d, J=7Hz)

29 7-[2-エトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-ホルムアミド-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 158~165°C(分解).

IR(ヌジール): 3250, 3100, 1760, 1670.

IR(ヌジール): 3280, 3150, 1770, 1665,

1635, 1610, 1525 cm⁻¹

NMR(D₂O, δ): 2.43(3H, s), 2.55(3H, s), 3.20および3.60(2H, ABq, J=18Hz), 4.05(3H, s), 5.26(1H, d, J=5Hz), 5.22および5.47(2H, ABq, J=14Hz), 5.87(1H, d, J=5Hz), 7.6~8.0(1H, m), 8.3~8.8(2H, m)

29 7-[2-アリルオキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3,4-ジメチル-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 157~161°C(分解).

IR(ヌジール): 3270, 3160, 1770, 1670, 1635, 1610, 1520 cm⁻¹

NMR(D₂O, δ): 2.33(3H, s), 2.54(3H, s), 3.20および3.63(2H, ABq, J=18Hz), 4.80(2H, d, J=6Hz), 5.30(1H, d, J=5Hz), 5.1~5.8(4H, m), 5.92(1H, d, J=5Hz), 5.8~6.5(1H, m), 7.81(1H, d, J=7Hz),

1600, 1540 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆+D₂O, δ): 1.20(3H, t, J=7Hz), 3.0~3.6(2H, m), 4.18(2H, q, J=7Hz), 5.1~5.9(2H, m), 5.17(1H, d, J=5Hz), 5.77(1H, d, J=5Hz), 7.9~8.2(1H, m), 8.48(1H, s), 8.5~8.7(1H, m), 8.9~9.1(1H, m), 9.4~9.7(1H, m)

29 7-[2-(2-プロピニルオキシミノ)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3-ホルムアミド-1-ピリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 163~168°C(分解).

IR(ヌジール): 3400~3100, 1770, 1670, 1610, 1560~1500 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆+D₂O, δ): 3.05(1H, t, J=2Hz), 3.15および3.70(2H, ABq, J=18Hz), 4.87(2H, d, J=2Hz), 5.23(1H, d, J=5Hz), 5.27および5.63(2H, ABq, J=14Hz), 5.84(1H, d, J=5Hz), 7.9~8.1(1H, m), 8.42

(1H, s), 8.3~8.8 (2H, m), 9.4~9.5 (1H, m)
 61) 7-(2-(2-アロピニルオキシミノ)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3-アミノ-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 158~170 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

IR(ヌジール): 3350~3150, 1770, 1660~1590, 1510 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 3.15 および 3.67 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.90 (2H, s), 5.0~5.6 (2H, m), 5.28 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.88 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.6~7.7 (2H, m), 8.0~8.2 (2H, m)

62) 7-(2-カルボキシメトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3-ホルムアミド-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 165~170 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

IR(ヌジール): 3400~3100, 1770, 1670,

ノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3-ヒドロキシメチル-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 164~168 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

IR(ヌジール): 3650~3100, 1770, 1660,

1610, 1530, 1510 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 3.18 および 3.72 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.07 (3H, s), 4.70 (2H, s), 5.32 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.32 および 5.65 (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.92 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.13 (1H, m), 8.57 (1H, m), 8.70 (1H, m), 8.95 (1H, ブロード s)

63) 7-(2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 115~120 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

IR(ヌジール): 3400~3100, 1770, 1660,

1630~1590, 1560, 1530, 1505 cm^{-1}
 NMR(D_2O , δ): 3.15 および 3.71 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.73 (2H, s), 5.26 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.27 および 5.65 (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.87 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.9~8.1 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.3~8.8 (2H, m), 9.4~9.5 (1H, m)

64) 7-(2-カルボキシメトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3-アミノ-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 175~185 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

IR(ヌジール): 3350, 3200, 1770, 1670~1590, 1510, 1230 cm^{-1}

NMR($\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3$, δ): 3.17 および 3.61 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.68 (2H, s), 5.25 (2H, ブロード s), 5.33 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.90 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.7 (2H, m), 8.1 (1H, m), 8.21 (1H, m)

64) 7-(2-メトキシミノ-2-(5-アミ

1630, 1605, 1520 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 2.00 (2H, m), 3.00 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.0~3.8 (2H, m), 3.62 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.02 (3H, s), 5.21 および 5.53 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$), 5.23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.84 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.74 (2H, d, $J=7\text{Hz}$)

64) 7-(2-エトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド)-3-(3-カルボキシ-1-ビリジニオメチル)-3-セフエム-4-カルボキシレート(シン異性体), mp 159~166 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

IR(ヌジール): 3300, 3150, 3050, 1770,

1670, 1630, 1520 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 1.27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.25 および 3.70 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.32 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.28 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.38 および 5.73 (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 5.88 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.15 (1H, m), 9.03 (2H, m), 9.40 (1H, ブロード s)

(5) 7-[2-エトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(4-ホルムアミド-1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)、mp 158~165°C(分解)。

IR(ヌジール): 3280, 3160, 1770, 1710,

1660, 1630, 1600, 1530, 1515 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 1.30(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.13 およ

び 3.67(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 4.30(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.1~5.5(3H, m), 5.83(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.97(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.67

(1H, ブロード s), 8.73(2H, d, $J=7\text{Hz}$)

実施例 5

7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3,5-ジメチル-1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)(50g)の粉末を水(25 ml)に溶解し、冷蔵庫にて数日間放置する。生ずる結

品を集めて結晶種として用いる。

7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3,5-ジメチル-1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)(1.58g)を水(1.6 ml)に溶解した溶液に、先に得た標準品の結晶を結晶種として加え、冷蔵庫内に一夜放置する。生ずる結晶をろ取し、冷水で洗浄し、乾燥して無色結晶の7-[2-メトキシミノ-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)アセトアミド]-3-(3,5-ジメチル-1-ビリジニオメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート(シン異性体)(370mg)を得る。

実施例5と同様にして、上記の実施例のその他の化合物の結晶形をも得る。

出 願 人 藤沢薬品工業株式会社

代理人 井理士

青 木

高



This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☒ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.